

**PERANAN VAKSINASI *HUMAN PAPILLOMAVIRUS* (HPV) SEBAGAI
PENATALAKSANAAN PADA PENDERITA INFEKSI *HUMAN IMMUNODEFICIENCY
VIRUS* (HIV)**

BAGIAN 1: MANIFESTASI INFEKSI HIV DAN HPV

Dave Gerald Oenarta¹⁾

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) and human immunodeficiency virus (HIV) both comprise global problems as these infections are widespread around the world and interplay with each other. HPV has many serotypes and it is known that serotypes 16 and 18 are the most common cause of cervical cancer. Cancer itself has been known to be strongly correlated to the host immune status. It is known that HPV infection indicates that the infected individuals are at risk of other sexually transmitted infections including HIV whilst HIV infection may increase the chance of someone to contract HPV and may propagate the HPV-related complication such as cancer. While there is no HIV vaccination yet in the market, HPV vaccination has become the norm to effectively prevent the acquisition of this virus. There are three available vaccine types in the market; the bivalent vaccine for HPV 16 and 18, the quadrivalent vaccine for HPV 6, 11, 16 and 18, and the most recent one the nonavalent vaccine for 9 different serotypes of the virus. Recent guidelines have recommended the use of HPV vaccines for HIV infected individuals both for the prevention of HPV infection and for the suppression of the increased HPV-related cancer incidence.

Keywords: *Human papillomavirus (HPV), human immunodeficiency virus (HIV), HPV vaccination.*

ABSTRAK

Infeksi *human papillomavirus* (HPV) dan *human immunodeficiency virus* (HIV) merupakan masalah global. Hal ini dikarenakan kedua infeksi ini didapati di seluruh belahan dunia dan saling mempengaruhi satu sama lain. HPV memiliki berbagai macam serotipe dan diketahui bahwa serotipe 16 dan 18 merupakan penyebab tersering dari kanker serviks. Kanker sendiri telah diketahui berhubungan kuat dengan status imunitas hospes nya. Infeksi HPV merupakan indikasi

bahwa individu yang terinfeksi berisiko untuk terpapar infeksi menular seksual lainnya termasuk HIV sedangkan infeksi HIV dapat meningkatkan risiko seseorang untuk tertular HPV dan dapat memperparah komplikasi terkait HPV seperti kanker. Hingga saat ini belum didapatkan vaksinasi HIV di pasaran, akan tetapi vaksinasi HPV merupakan garda terdepan untuk secara efektif mencegah terinfeksi HPV. Terdapat tiga jenis vaksin di pasaran; yaitu vaksin bivalen untuk HPV 16 and 18, vaksin kuadriavalen untuk HPV 6, 11, 16, dan 18, dan yang terbaru vaksin nonavalen untuk 9 serotipe HPV. Panduan tatalaksana terkini menganjurkan vaksinasi HPV pada penderita HIV baik untuk pencegahan infeksi HPV maupun untuk menekan insidensi terjadinya kanker terkait HPV.

Kata Kunci: *Human papillomavirus (HPV)*, *human immunodeficiency virus (HIV)*, vaksinasi HPV

1) Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Widya Mandala Catholic University, Surabaya

PENDAHULUAN

Infeksi *human papillomavirus (HPV)* merupakan infeksi menular seksual (IMS) yang lazim dijumpai, dimana di Amerika Serikat merupakan penyebab IMS yang paling sering. Lebih dari 40 jenis dapat menginfeksi traktus genitalis, dan sekitar 90% infeksi asimtomatik dan sembuh sendirinya dalam waktu 2 tahun. Akan tetapi infeksi menetap oleh beberapa tipe HPV dapat menyebabkan kanker dan kutil genital. HPV tipe 16 dan 18 menyebabkan 70% berhubungan dengan kanker terjadi dengan angka yang lebih tinggi pada individu terinfeksi HIV dibandingkan dengan populasi normal. Perempuan terinfeksi HIV memiliki risiko tinggi terkena infeksi HPV

kanker serviks di seluruh dunia, sedangkan HPV tipe 6 dan 11 bertanggungjawab terhadap 90% kutil genital.

Terdapat perubahan yang cukup signifikan pada prevalensi kanker serviks di Amerika Serikat setelah dan sebelum dilakukannya vaksinasi pada kelompok usia 14-19 tahun dan 20-24 tahun, yang merupakan kelompok usia paling berisiko terinfeksi HPV.¹ Penderita HIV memiliki risiko tinggi untuk infeksi HPV dan seluruh tipe HPV yang persisten yang dapat mengalami transformasi kearah keganasan dan pada akhirnya kanker serviks invasif. Risiko kanker terkait dengan status imunitas dan kanker serviks invasif telah diklasifikasikan sebagai penyakit

terkait HIV sejak 1993. Penelitian yang menghubungkan HIV/AIDS dan register kanker telah melaporkan peningkatan risiko kanker serviks 2 hingga 22 kali lipat pada populasi terinfeksi HIV dibandingkan dengan populasi normal.²

HPV genotipe 16 dan 18 merupakan tipe tersering penyebab kanker. Saat ini terdapat dua vaksin HPV yang telah dilisensi, sebuah vaksin bivalen (Cervarix) dan sebuah vaksin kuadriolen (Gardasil).^{3,4} Panduan dari Amerika Serikat dan Australia telah merekomendasikan pemberian vaksinasi HPV pada penderita HIV. Dibandingkan dengan populasi sehat, populasi terinfeksi HIV seringkali memiliki respon imun yang menurun terhadap beberapa imunisasi, akan tetapi vaksinasi tetap dianjurkan untuk menurunkan risiko infeksi sekunder pada individu terinfeksi HIV.⁵

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) dan ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (AIDS)

Biologi dan Patofisiologi Infeksi HIV

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan virus yang ditularkan melalui hubungan seksual, penggunaan obat intravena, dan secara vertikal dari ibu ke anak yang terjadi selama proses persalinan dan

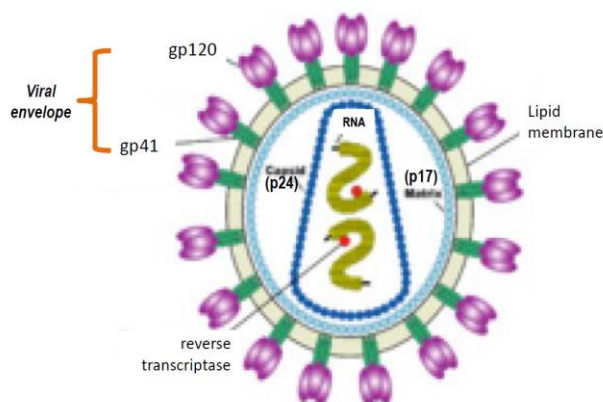
menyusui. Virus ini adalah virus asam ribonukleat (*ribonucleic acid* atau RNA) yang termasuk retrovirus dari famili lentivirus. Struktur virus ini terdiri dari selubung luar atau *envelope* yang terdiri atas glikoprotein 120 (gp120) yang melekat pada glikoprotein 41 (gp41), kemudian terdapat lapisan kedua terdiri dari protein p17. Inti virus dibentuk oleh protein p24 dan didalamnya terdapat 2 buah rantai RNA dan enzim *reverse transcriptase* (Gambar 1).⁶

Setelah masuknya virus ke dalam tubuh pejamu, sel limfosit T CD4 yang memegang peranan penting dalam mengatur dan mempertahankan sistem kekebalan tubuh adalah sasaran virus ini. Masuknya virus diikuti oleh replikasi yang terus menerus hingga akhirnya melisis sel-sel limfosit itu sendiri. Sel-sel lain yang dapat diserang adalah monosit, makrofag, sel Langerhans, sel dendritik pada kelenjar limfa, sel makrofag pada alveoli paru, retina, endotel serviks, dan sel mikroglia.⁷ Proses infeksi dimulai dengan perlekatan dan pengikatan gp120 dengan molekul reseptor pada permukaan sel target (kemokin CCR5/CXCR4 pada CD4), yang diikuti dengan masuknya inti virus ke dalam sel dan terjadi fusi membran sel dengan amplop virus. RNA virus mengalami transkripsi balik menjadi DNA oleh enzim RTase, disebut

complimentary DNA (DNA untai tunggal), berlanjut menjadi DNA untai ganda (*double stranded* DNA / dsDNA) kemudian dsDNA dibawa ke inti sel. Di inti akan terjadi integrasi dsDNA virus dengan kromosom DNA sel, dimediasi enzim integrase.⁸ DNA integrase akan mencetak mRNA dengan bantuan enzim polimerase. Selanjutnya mRNA akan ditranslasi menjadi komponen virus baru di dalam sitoplasma sel yang terinfeksi virus. Komponen-komponen virus akan ditransportasi ke membran plasma dan disinilah akan terjadi perakitan menjadi virus HIV baru yang masih *immature, budding* dan

selanjutnya mengalami proteolisis oleh protease menjadi virus HIV matur.⁶

Virus ini juga mempunyai sejumlah gen yang dapat mengatur replikasi maupun pertumbuhan virus yang baru. Salah satu gen tersebut ialah *tat* yang dapat mempercepat replikasi virus sedemikian hebatnya sehingga terjadi lisis limfosit T4 secara besar-besaran yang akhirnya menyebabkan sistem kekebalan tubuh menjadi lumpuh. Kelompok sistem kekebalan tubuh ini mengakibatkan timbulnya berbagai infeksi oportunistik dan keganasan yang merupakan gejala-gejala klinis AIDS.



Gambar 1. Struktur virus HIV.⁶

Manifestasi Klinis Infeksi HIV

Infeksi HIV memberikan gambaran klinis yang tidak spesifik dengan spektrum yang lebar, mulai dari infeksi tanpa gejala (asimtomatik) pada stadium awal sampai gejala yang berat pada stadium lanjut. Perjalanan penyakit lambat dan gejala AIDS

rata-rata timbul 10 tahun sesudah infeksi, bahkan dapat lebih lama. Adapun beberapa fase yang terjadi meliputi:

- Fase infeksi akut

Fase ini biasanya timbul sesudah masa inkubasi selama 1-3 bulan. Gejala yang timbul umumnya seperti influenza (*flu like*

syndrome) berupa demam, artralgia, malaise, anoreksia), gejala kulit (bercak merah, urtikaria), gejala saraf (sakit kepala, nyeri retrobulber, radikulopati, gangguan kognitif serta afektif) dan gangguan gastrointestinal (nausea, vomitus, kandidiasis orofaringitis, diare). Perhitungan sel CD4 biasanya masih sekitar 750-1000 / mL. Konsentrasi virus HIV dalam plasma dan sekret genital ditemukan sangat tinggi, namun test terhadap antibodi HIV sering ditemukan masih negatif. Serokonversi terjadi pada fase ini dan antibodi virus mulai dapat dideteksi kira-kira 3-6 bulan sesudah infeksi.^{9,10}

- Fase infeksi kronis asimtomatik (fase laten)

Setelah infeksi akut berlalu maka selama bertahun-tahun kemudian, umumnya sekitar 5 tahun, keadaan penderita tampak baik saja meskipun sebenarnya terjadi replikasi virus secara lambat di dalam tubuh. Setelah terjadi infeksi primer akan timbul respon imun spesifik tubuh terhadap virus HIV. Sel sitotoksik B dan limfosit T memberikan perlawanan sehingga sebagian besar virus hilang dari peredaran sistemik. Akan terjadi peningkatan antibodi sebagai respon imun humoral. Setiap hari akan dihasilkan virus HIV baru yang dengan cepat dihancurkan sistem imun tubuh (dalam 5-6 jam), namun

demikian sebagian virus masih menetap dalam tubuh dan bereplikasi.

Saat ini sudah mulai terjadi penurunan jumlah sel CD4 sebagai petunjuk menurunnya kekebalan tubuh penderita, tetapi biasanya masih pada hitungan 500 sel / mL.

- Fase infeksi kronis simtomatik

Fase ini dimulai rata-rata sesudah 5 tahun terkena infeksi HIV. Berbagai gejala penyakit ringan atau lebih berat timbul pada fase ini, tergantung pada tingkat imunitas penderita. Di dalam kelenjar limfe akan terus terjadi replikasi virus diikuti kerusakan dan kematian sel dendritik folikuler dan limfosit T4 sebagai target utama virus HIV. Fungsi kelenjar limfa sebagai penangkap virus sudah menurun bahkan hilang dan terjadi peningkatan virion dalam sirkulasi darah.

- Penurunan imunitas sedang atau sub-fase A (CD4 20-500).
- Penurunan imunitas berat atau sub-fase B (CD4 < 200).

HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)

Biologi dan Patofisiologi Infeksi HPV

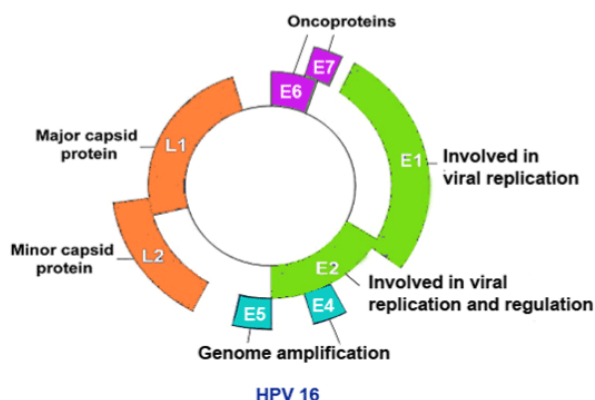
Human papillomavirus (HPV) adakah virus DNA untai ganda tanpa kapsul pada keluarga *Papillomaviridae*. HPV memiliki genom sirkuler yang tertutup dalam cangkang kapsid yang terbuat dari protein

kapsid mayor dan minor L1 dan L2 (Gambar 2). Resiko seumur hidup infeksi HPV pada laki-laki dan perempuan yang aktif secara seksual adalah 50% dan pada usia 50 tahun, 80% perempuan akan mendapatkan infeksi HPV. Kebanyakan infeksi HPV adalah transien, dan tidak jelas apakah virus dihilangkan oleh pejamu ataukah dipertahankan pada fase laten di epitel.¹¹

Pada epitel skuamosa normal di serviks, stratum basalis merupakan area dimana terjadinya pembelahan sel secara aktif. Setelah pembelahan, sel-sel bermigrasi keatas dan tidak lagi mengikuti siklus sel dan menjadi keratinosit yang tidak membelah lagi. Di dalam anus, lesi intraepitel biasanya muncul di zona transisi, yaitu daerah antara tautan skuamokolumnar dengan mukosa kolumnar rektum distal dari linea dentata. Setelah masuk ke dalam epitel serviks atau anus pada daerah mikrotrauma, HPV menysar sel basal yang berproliferasi secara aktif. Kebanyakan replikasi genom virus terjadi setelah sel epitel bermigrasi meninggalkan stratum basalis. Oleh karena

sel epitel telah berhenti membelah pada saat ini, jumlah cetakan virus tiap sel nya meningkat dengan tajam, begitu pula dengan kadar ekspresi gen virus. Epitel ini kemudian mengalami peluruhan dan virion-virion HPV yang infeksius kemudian dilepaskan, yang dapat menginfeksi pejamu baru.¹²

Respon imunitas terhadap infeksi alamiah HPV meliputi respon imun seluler dan humoral. Respon imun humoral menyebabkan pembentukan antibodi penetralisir terhadap kapsid protein L1 yang merupakan faktor virulensi yang berguna dalam mencegah infeksi primer keratinosit basal. Setelah HPV memasuki sel, pembersihannya bergantung pada sel-T sitotoksik yang bereaksi dengan sel-sel yang terinfeksi melalui pengenalan protein virus yang diekspresikan. Infeksi HPV alamiah merangsang terjadinya produksi antibodi dengan kadar yang rendah yang pada kebanyakan tipe nampaknya tidak memberikan perlindungan terhadap infeksi HPV berikutnya yang spesifik terhadap tipe.¹¹



Gambar 2. Struktur protein pada HPV.

Manifestasi Klinis Infeksi HPV

a. Kondiloma Akuminata (Kutil Anogenital)

Kondiloma akuminata (selanjutnya disingkat KA), yang juga diketahui sebagai kutil anogenital, adalah manifestasi infeksi HPV yang terjadi pada individu dengan infeksi anogenital. Berdasarkan hubungan dengan terjadinya keganasan, HPV dapat dibagi menjadi resiko rendah dan resiko tinggi. HPV tipe 6 dan/atau tipe 11 yang merupakan resiko rendah ditemukan pada sekitar 90% penderita KA, walaupun dapat terjadi koinfeksi dengan tipe lain baik resiko rendah maupun tinggi adalah umum dijumpai.

Kondiloma akuminata sering dijumpai. Sebuah kajian sistematis mengenai angka kejadian dan prevalensi KA pada orang dewasa dilaporkan tingkat kejadian tahunan sebesar 160 hingga 289 tiap 100,000 individu. Angka prevalensi berdasarkan kajian terhadap rekam medis dan

administratif lainnya dilaporkan sebesar 0.13 hingga 0.56 persen, dan prevalensi berdasarkan pemeriksaan genital sebesar 0.2 hingga 5.1 persen. KA paling umum dijumpai pada dewasa muda.¹³

Kondiloma akuminata pada umumnya ditemukan pada vulva, penis, inguinal, perineum, kulit perianal, dan/atau kulit suprapubis. Kutil dapat tunggal maupun multipel, rata, berbentuk kubah, berbentuk bunga kol, filiformis, pedunkulasi, serebriformis, seperti plak, halus (terutama pada batang penis), verukosa, atau berlobulasi. Warna juga dilaporkan bervariasi. KA biasanya lunak pada perabaan dan berdiameter 1 mm hingga beberapa sentimeter. Pada umumnya tidak dijumpai gejala walaupun pruritus dapat dijumpai. Keterlibatan serviks atau uretra dapat dijumpai. KA dapat pula terbentuk pada kanal anus, terutama bermanifestasi sebagai papula beratap datar hingga berbentuk

globoid yang biasanya terletak distal dari linea dentata.¹⁴

Setelah muncul, KA dapat bertambah dalam jumlah dan ukuran atau mengecil secara spontan. Diperkirakan bahwa sepertiga KA dapat sembuh sendiri tanpa pengobatan dalam waktu empat bulan.¹⁵ Infeksi HPV dapat menetap walaupun terjadi kesembuhan dari kutil yang terlihat dan dapat menyebabkan rekurensi kutil. Tingkat rekurensi belum tercatat dengan jelas. Iritasi mekanis, perlukaan, immunosupresi, inflamasi, dan pengaruh ekstrasel lainnya mempengaruhi jumlah cetakan virus pada sel-sel yang terinfeksi secara laten dapat menyebabkan kemunculan kembali.¹⁶

Walaupun HPV 6 dan 11, yang beresiko rendah, bertanggungjawab pada kebanyakan kasus KA, koinfeksi dengan genotipe HPV beresiko tinggi berhubungan dengan kanker anogenital dan kepala leher.¹⁷ Degenerasi keganasan KA dapat terjadi tetapi

jarang, dan perubahan ke arah keganasan lebih terjadi pada pasien-pasien immunosupresi.¹⁸

Pengobatan KA diindikasikan untuk seluruh pasien walaupun resolusi spontan dapat terjadi. Adapun pengobatan-pengobatan yang dapat diberikan untuk KA meliputi pengobatan yang dilakukan oleh pasien maupun pengobatan yang dilakukan oleh klinisi. Pengobatan yang dilakukan oleh pasien meliputi imiquimod, podofilotoksin, dan sinekatekin; sedangkan pengobatan yang dilakukan oleh klinisi meliputi asam trikloroasetat, bedah beku, dan pembedahan (eksisi, bedah listrik, dan laser). Mekanisme kerja dari pengobatan ini meliputi antiproliferasi (podofilotoksin), immunomodulasi (imiquimod dan sinekatekin), dan efek perusakan atau ablatif (bedah beku, asam trikloroasetat, dan pembedahan).¹⁹



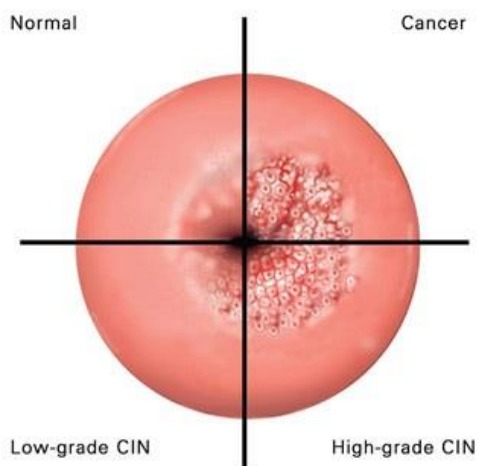
Gambar 3. Kondiloma akuminata pada penis.

b. Infeksi HPV pada Serviks

Infeksi HPV seringkali terjadi segera setelah dimulainya hubungan seksual. HPV biasanya ditularkan melalui hubungan seksual vagina dan anus, tetapi dapat pula terjadi pada kontak orogenital dan genitogenital. Resiko infeksi HPV genital diantara perempuan yang hanya memiliki riwayat berhubungan seksual dengan perempuan serupa dengan perempuan heteroseksual.²⁰

Walaupun prevalensinya sangat tinggi, kebanyakan infeksi HPV pada serviks asimtomatik dan sementara, dimana sebesar 70% infeksi baru membaik dalam satu tahun.

Uji HPV onkogenik yang negatif menunjukkan resiko yang rendah terhadap keganasan dan HPV onkogenik yang positif menunjukkan resiko yang lebih tinggi. Transisi menuju keganasan biasanya membutuhkan waktu bertahun-tahun atau dalam hitungan dekade; dimana kejadian puncak infeksi HPV terjadi di usia 20 tahun, kejadian puncak CIN3 terjadi pada usia 30 tahun, dan kejadian puncak kanker terjadi pada usia 40 tahun. Untuk perempuan dengan infeksi HPV onkogenik, merokok telah disebut sebagai faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya CIN3/kanker serviks.²¹⁻²³



Gambar 4. Diagram tahap infeksi HPV pada serviks.

c. Infeksi HPV pada Rongga Mulut

Epidemiologi dan riwayat alamiah infeksi HPV pada rongga mulut belum dapat dipastikan. Nampaknya prevalensi HPV pada rongga mulut jauh lebih rendah dibandingkan infeksi HPV pada genital, dengan prevalensi

sebesar 4.5% pada analisis. Data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan prevalensi HPV memiliki pola bimodal dengan usia laki-laki dan secara signifikan lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan. Hal ini konsisten

dengan lebih tingginya angka kanker orofaringeal dengan HPV positif diantara individu berusia 50-64 tahun dan diantara laki-laki. Secara khusus, dicatatkan prevalensi sebesar 20% pada yang memiliki pasangan seksual lebih dari 20 atau perokok dengan lebih dari 20 batang tiap harinya.²⁴

Kanker kepala dan leher (KKL) terutama meliputi karsinoma sel skuamosa yang terjadi di rongga mulut, faring, dan laring. Peranan infeksi HPV risiko tinggi dalam etiologi KKL secara bertahap muncul selama kurun waktu dua dekade terakhir. Selama periode ini, telah dilaporkan peningkatan dalam angka kejadian kanker

orofaringeal diantara laki-laki di negara berpendapatan tinggi walaupun terjadi penurunan angka kanker-kanker terkait penggunaan rokok yang lain termasuk kanker rongga mulut.²⁵ Dalam sebuah meta-analisis terakhir, tanpa memperdulikan penanda yang digunakan dalam deteksi, probabilitas dari KKL non-orofaringeal yang disebabkan oleh HPV adalah lima kali lebih rendah dibandingkan dengan kanker orofaringeal. Akan tetapi data HPV pada KKL lain yang lebih jarang sangat terbatas. Penelitian tambahan diperlukan untuk menetapkan bagaimana infeksi HPV dan rokok dapat mempengaruhi kanker non-orofaringeal.²⁶



Gambar 5. Infeksi HPV pada rongga mulut.

Koinfeksi HPV dan HIV

Infeksi HPV lebih banyak dan lebih menetap pada penderita HIV. Walaupun pemberian pengobatan kombinasi antiretrovirus (ARV) membangkitkan rekonstitusi imunologis, prevalensi infeksi HPV anogenital tetap tinggi.² Pada sebuah penelitian kohort pada

perempuan HIV yang menerima ARV (*Study to Understand the Natural History of HIV* atau SUN), infeksi HPV pada anus dan serviks sangat prevalen, dengan angka masing-masing 90% dan 83%. Tingginya temuan ini diperkirakan juga disebabkan oleh peningkatan metodologi PCR dalam

mendeteksi. Penting untuk dicatat bahwa prevalensi HPV pada anus lebih tinggi dibandingkan pada serviks. Pada individu terinfeksi HIV, rendahnya kadar CD4 berhubungan dengan bertambah tingginya resiko infeksi HPV onkogenik dan non-onkogenik penyerta.

Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Tugizov dan rekan, sel epitel oral dan serviks pada penderita sehat apabila dilekatkan dengan protein HIV (tat dan gp120) dan sitokin-sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel yang terinfeksi HIV (TNF- α dan IFN- γ) menginduksi taut epitel dan meningkatkan potensi penetrasi HPV pada sel epitel basal yang merupakan lokasi target dari HPV.²⁷

Dengan semakin tingginya prevalensi HPV diantara individu-individu yang terinfeksi HIV, tidaklah mengejutkan bahwa abnormalitas sitologi dan kanker yang berhubungan dengan HPV tetap tinggi. Koinfeksi dengan HIV dan HPV meningkatkan resiko kanker terkait HPV, seperti peningkatan replikasi HPV dan semakin lamanya persistensi.² Pada pasien-pasien dengan KA, imunosupresi dihubungkan dengan kondiloma yang lebih besar (*giant*) dan resisten terhadap KA pada pasien dengan infeksi HIV, mendapatkan pengobatan imunosupresi, atau diabetes.¹⁸

Infeksi HPV meningkatkan risiko seseorang untuk terinfeksi HIV. Sebuah kajian sistematis dan meta-analisis yang dilakukan oleh Houlihan dan rekan melaporkan bahwa risiko terinfeksi HIV meningkat dua kali lipat ketika seseorang telah terinfeksi oleh HPV dengan genotipe apapun sebelumnya.²⁸ Penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya oleh Chin-Hong dan rekan yang melaporkan bahwa infeksi HPV pada anus berhubungan dengan peningkatan risiko terinfeksi HIV pada populasi laki-laki yang berhubungan seksual dengan laki-laki (LSL) walaupun telah dilakukan penyesuaian dengan faktor perancu lainnya seperti aktifitas seksual.²⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151968.
2. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F168-174.
3. Monie A, Hung CF, Roden R, Wu TC. Cervarix: a vaccine for the

- prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer. *Biologics*. 2008;2(1):97-105.
4. Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil): profile report. *BioDrugs*. 2006;20(5):313-316.
 5. Toft L, Tolstrup M, Storgaard M, Ostergaard L, Søgaaard OS. Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives. *Sex Health*. 2014;11(6):511-523.
 6. Merati KTP. HIV sebagai Penyebab AIDS. In: *Disertasi Subtipe HIV-1 di Beberapa Daerah di Indonesia dan Perannya Sebagai Petunjuk Dinamika Epidemi HIV*. Denpasar: FK Universitas Udayana; 2008:14-18.
 7. Moir S, Chun T, Fauci A. Immunology and Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Holmes K, Sparling P, Stamm W, et al., eds. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:341-359.
 8. Harrington PR, Swanstrom R. The Biology of HIV, SIV, and Other Lentiviruses. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al., eds. *Sexually Transmitted Diseases*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2008:323-341.
 9. Duarsa NW. Infeksi HIV dan AIDS. In: Daili SF, Makes WIB, Zubier F, eds. *Infeksi Menular Seksual*. 4 ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2009:146-159.
 10. Workowski KA, Bolan GA, Prevention CfDCa. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
 11. Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*. 2014;32(14):1595-1601.
 12. Wang CJ, Palefsky JM. Human Papillomavirus (HPV) Infections and the Importance of HPV Vaccination. *Curr Epidemiol Rep*. 2015;2(2):101-109.
 13. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013;13:39.
 14. Cone MM, Whitlow CB. Sexually transmitted and anorectal infectious

- diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(4):877-892.
15. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(6):25-36.
 16. Doorbar J. Latent papillomavirus infections and their regulation. *Curr Opin Virol*. 2013;3(4):416-421.
 17. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012;205(10):1544-1553.
 18. Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):867.e861-814; quiz 881-862.
 19. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 8:S759-762.
 20. Marrazzo JM, Gorgos LM. Emerging Sexual Health Issues Among Women Who Have Sex with Women. *Curr Infect Dis Rep*. 2012.
 21. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(4):699-707.
 22. Sundström K, Eloranta S, Sparén P, et al. Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2469-2478.
 23. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K29-41.
 24. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012;307(7):693-703.
 25. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550-4559.
 26. Combes JD, Franceschi S. Role of human papillomavirus in non-

- oropharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol.* 2014;50(5):370-379.
27. Tugizov S, Herrera R, Velupillai P, Greenspan D, Palefsky J. HIV-facilitated paracellular penetration of HPV into mucosal epithelium. XIX International AIDS Conference; 2012; Washington DC, USA.
28. Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012;26(17):2211-2222.
29. Chin-Hong PV, Husnik M, Cranston RD, et al. Anal human papillomavirus infection is associated with HIV acquisition in men who have sex with men. *AIDS.* 2009;23(9):1135-1142.